



Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego, con un apósito con tecnología lípido-coloide impregnado con factor nano-oligosacárido (TLC-NOSF) para el tratamiento local de las úlceras venosas de pierna

Sylvie Meaume, MD¹; François Truchetet, MD²; Frédéric Cambazard, MD³; Catherine Lok, MD⁴; Clélia Debure, MD⁵; Sophie Dalac, MD⁶; Isabelle Lazareth, MD⁷; Michèle-Léa Sigal, MD⁸; Anne Sauvadet, PhD⁹; Serge Bohbot, MD⁹; Anne Domp martin, MD, PhD¹⁰; en nombre del grupo del estudio CHALLENGE

1. Servicio de Dermatología y Geriátría, Hospital Universitario Rothschild, París, Francia,
2. Servicio de Dermatología, Hospital Beauregard, Thionville, Francia,
3. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario del Norte, Saint-Etienne, Francia,
4. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario del Sur, Amiens, Francia,
5. Servicio de Medicina Vascular, Hospital Corentin Celton, Issy-les-Moulineaux, Francia,
6. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Bocage, Dijon, Francia,
7. Servicio de Medicina Vascular, Hospital Saint-Joseph, París, Francia,
8. Servicio de Dermatología, Hospital Victor Dupouy, Argenteuil, Francia,
9. Servicio de Investigación Clínica, Laboratorios URGO, Chenove, Francia, y
10. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Clemenceau, Caen, Francia

Solicitud de separatas:

Dra. S. Meaume, Hôpital Rothschild,
Service de Gériatrie, 5 rue Santerre, 75571
Paris Cedex 12, Francia.
Tel: +33 1 4019 3306;
Fax: +33 1 4019 3057;
Correo electrónico:
sylvie.meaume@rth.aphp.fr

Documento recibido el 1 de agosto de 2011
Aceptado en su forma final el 30 de marzo
de 2012

DOI:10.1111/j.1524-475X.2012.00797.x

RESUMEN

Las úlceras venosas de pierna (UVP) son las lesiones crónicas más prevalentes en los países occidentales y tienen un gran impacto socioeconómico. La terapia compresiva es el tratamiento etiológico de las UVP, pero hasta ahora ningún apósito ha demostrado ser más eficaz que otros. El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia de un nuevo apósito para el tratamiento de las UVP. En este ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego se incluyeron pacientes adultos con UVP no infectadas y que estaban recibiendo terapia compresiva eficaz. Las UVP se evaluaron cada 2 semanas durante 8 semanas. El criterio principal de valoración del estudio fue la reducción relativa del área de la úlcera (RAU relativa, en %), y los objetivos secundarios fueron la RAU absoluta, la tasa de curación y el porcentaje de úlceras con una reducción del área afectada >40 %. Ciento ochenta y siete pacientes fueron asignados de forma aleatoria a los grupos de tratamiento. La mediana de la RAU fue del 58,3 % en el grupo del apósito TLC-NOSF (tecnología lípido-coloide impregnada con factor nano-oligosacárido) (grupo en estudio) y del 31,6 % en el grupo del apósito TLC (grupo de control) (diferencia: -26,7 %; intervalo de confianza del 95 %: -38,3 % a -15,1 %; $p = 0,002$). Todas las demás variables de eficacia también estuvieron significativamente a favor del grupo del apósito TLC-NOSF. En los pacientes tratados con el nuevo apósito las variables clínicas fueron superiores a las de los pacientes tratados con el apósito TLC (sin el compuesto NOSF), lo que sugiere un importante efecto favorecedor del proceso de curación de la UVP.

Las úlceras venosas de pierna constituyen el tipo de lesión crónica más prevalente en los países occidentales¹. En estudios con validación clínica, las tasas de prevalencia registradas de las úlceras abiertas oscilaron entre el 0,12 % y el 1,1 % de la población, y las tasas de las úlceras abiertas o curadas fueron del 1,8 %². Estas lesiones se caracterizan por un patrón cíclico de curación y recurrencia que se estima en el rango de 54-78 %, y solo en Estados Unidos tienen un importante impacto socioeconómico en términos de asistencia médica y días de baja laboral³, estimándose el coste del tratamiento en alrededor de mil millones de dólares al año⁴. En general, estas lesiones crónicas

son responsables de una alteración importante de la calidad de vida^{5,6}.

El manejo de las úlceras venosas de pierna (UVP) se basa en un tratamiento etiológico cuya piedra angular es la terapia compresiva⁷. Incluso con un tratamiento apropiado, el 50-60 % de las UVP tardan más de 20-24 semanas en curar⁸.

No hay evidencia de diferencias en las tasas de curación entre los numerosos tipos de apósitos disponibles para su uso junto a la terapia compresiva⁹. El objetivo de la actual terapia con apósitos es mantener un entorno apropiado que favorezca el proceso normal de reparación de los tejidos blandos¹⁰.

En el caso de las úlceras crónicas, diferentes estudios han identificado las metaloproteinasas de la matriz (MMP) como la principal familia de proteasas responsable de la degradación de los factores fundamentales para la capacidad de curación de las úlceras¹¹. Independientemente de la etiología de las úlceras crónicas, el aumento del nivel de MMP es responsable de la ausencia de síntesis de matriz extracelular y de la persistencia de un proceso inflamatorio local inapropiado¹¹⁻¹³. Por este motivo, recientemente se han desarrollado inhibidores de las MMP que se espera mejoren el tratamiento local de estas lesiones crónicas.

Con el respaldo de estudios *in vitro* que demuestran sus propiedades de modulación de las MMP^{14,15}, se incorporó el factor nano-oligosacárido (*Nano-OligoSaccharide Factor*, NOSF) a un apósito neutro y ampliamente utilizado de tecnología lípido-coloidal (TLC), ofreciendo propiedades adicionales para promover el proceso de curación de las úlceras crónicas.

Un ensayo clínico inicial, controlado y aleatorizado, demostró que NOSF proporcionaba beneficios clínicos superiores en el tratamiento local de las UVP¹⁶ en comparación con una matriz de colágeno y celulosa regenerada oxidada, diseñada para reducir la actividad de las MMP en exudados y para proteger los factores de crecimiento locales frente a la degradación^{17,18}. Por lo tanto, el objetivo de este ensayo clínico prospectivo, controlado, aleatorizado y doble ciego era comparar la eficacia clínica de un apósito TLC impregnado con NOSF frente a un apósito TLC neutro (sin NOSF), con el fin de respaldar los alentadores resultados del primer ensayo clínico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Los pacientes seleccionados eran de ambos sexos, mayores de 18 años (sin límite superior de edad) y estaban siendo tratados por una UVP como pacientes hospitalizados o ambulatorios. Los participantes debían ofrecer su consentimiento informado después de que el médico de la investigación les informase de forma completa y debían estar de acuerdo en tratar su úlcera con una terapia compresiva eficaz (de una o más capas) y en que el equipo de investigadores les hiciese un seguimiento durante todo el periodo de estudio.

En el momento de la inclusión, la UVP debía tener un área de 5 a 50 cm² y una duración de 6 a 36 meses, a pesar de estar recibiendo el tratamiento apropiado, según la opinión de los investigadores. Al inicio del estudio, el índice de presión tobillo brazo (ITB) debía estar entre 0,8 y 1,3, y al menos el 50 % del lecho de la úlcera de la pierna debía estar cubierto por tejido de granulación, sin presencia de tejido desvitalizado o necrosado negro (escala colorimétrica). Si el paciente presentaba más de una úlcera, se seleccionaba la que mejor cumplía los criterios de selección (úlceras diana), la cual debía mantener una separación de al menos 3 cm respecto a cualquier otra lesión.

Los criterios de exclusión principales fueron los siguientes: sospecha de infección clínica que pudiese requerir antibióticos sistémicos, historial de dermatitis de contacto por carboximetilcelulosa (CMC), historial de cirugía venosa en los 2 meses anteriores, aparición de trombosis venosa profunda en los 3 meses anteriores, una enfermedad grave concomitante o un estado de salud malo que pudiesen afectar al seguimiento previsto de

8 semanas, antecedentes de degeneración maligna de la lesión y tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores o altas dosis de corticosteroides orales.

Aleatorización

El código de aleatorización se generó en bloques de dos, utilizando un programa informático, y se estratificó en función del centro. Los dos apósitos eran idénticos en apariencia, forma, color y envasado. Ambos fueron examinados antes del inicio del ensayo clínico por un equipo de evaluación que no pudo detectar características diferenciadoras, lo que indicaba que podían utilizarse en un ensayo clínico doble ciego.

Los apósitos estériles individuales se envasaron en cajas de 35 unidades por paciente. Las cajas y los apósitos se identificaron mediante un número de identificación de centro y un número de paciente, correspondiente al número de inclusión del paciente por orden cronológico.

Como no era necesario conocer el tipo de apósito para tratar a los pacientes en caso de cualquier problema médico, no se proporcionó a los centros participantes el procedimiento de apertura del código de aleatorización.

Tratamientos

El apósito TLC-NOSF (Urgostart[®], Laboratoires Urgo, Chenôve, Francia) está compuesto por una capa microadherente que se pone en contacto con la lesión y que incluye partículas de CMC sódica, el NOSF y polímeros; esta capa se une a una compresa hidrofílica de espuma de poliuretano y el apósito entero está protegido por una capa externa de poliuretano no tejido que permite el intercambio de gases y constituye una barrera física que cubre y protege la lesión.

El apósito TLC de control (Urgotul[®] Absorb, Laboratoires Urgo) tiene exactamente la misma composición, pero no incluye el NOSF.

Se recomendó cambiar el apósito al menos cada 2-4 días, o con mayor frecuencia, dependiendo del nivel de exudado y del aspecto clínico de la úlcera.

A lo largo del periodo de estudio solo se utilizó salino estéril para limpiar la úlcera durante el cambio de apósito. No estaba permitido utilizar antibióticos tópicos, cremas/pomadas antimicrobianas ni antisépticos. Estaban permitidos todos los demás tratamientos locales y generales, pero tenían que estar perfectamente documentados en los cuadernos de recogida de datos de los pacientes.

Procedimientos

Se trata de un ensayo clínico realizado en Francia, controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, prospectivo y de 8 semanas de duración.

Cualquier paciente con una UVP que cumpliera los criterios de selección podía optar a la inclusión en el estudio, independientemente del tratamiento local previo. Tras obtener el consentimiento informado por escrito de los pacientes para participar en el ensayo clínico y la medición del ITB mediante un aparato de Doppler proporcionado por el promotor (Mini/Audio DOPPLEX[®] D900, Huntleigh Healthcare, Cardiff, Reino Unido), los pacientes fueron incluidos y asignados de forma

aleatoria al apósito en estudio (TLC-NOSF) o al apósito de control (TLC). Se registraron los parámetros demográficos y el historial médico, quirúrgico y de la úlcera de la pierna del paciente. Se registró el tratamiento previo de la úlcera estudiada, la localización y una descripción detallada de la lesión, incluyendo el estado de la piel perilesional y una evaluación colorimétrica del lecho de la úlcera, es decir, la presencia de tejido de granulación (rojo), esfacelos (amarillo) y necrosis (negro), en forma de porcentaje de cada color que cubría el área de la lesión.

Se hizo un trazado en acetato o registro planimétrico de la superficie de la úlcera (siguiendo un protocolo estandarizado determinado por el promotor) y una fotografía de la úlcera (imagen fotográfica digital de al menos 3 megapíxeles utilizando un protocolo estandarizado, tras haber limpiado la lesión con salino), y ambos registros se identificaron con el número individual del paciente.

Se limpió la úlcera diana y después se aplicó el apósito asignado. El médico de la investigación seleccionó y aplicó un sistema apropiado de terapia compresiva, en función del paciente y del estado de la úlcera.

La UVP fue evaluada por el médico investigador cada 2 semanas hasta la semana 8, incluso en caso de que se hubiera dejado de utilizar el apósito evaluado por cualquier motivo (excepto en caso de curación o retirada del consentimiento). En cada visita se repitieron las evaluaciones de la úlcera (evaluación clínica, trazado en un acetato y fotografía de la úlcera). Los investigadores debían notificar cualquier acontecimiento adverso local inesperado, estuviese o no relacionado con el apósito. En caso de cierre completo de la úlcera se debía hacer un trazado en acetato y obtener una fotografía que documentase la epitelización completa.

Entre las evaluaciones quincenales del investigador se registraron todos los procedimientos realizados por los profesionales sanitarios, incluida información detallada sobre la retirada y aplicación del apósito y el sistema compresivo. Los parámetros (facilidad para aplicar y retirar el apósito, dolor al retirarlo y entre los cambios de apósito, y maceración perilesional) se evaluaron subjetivamente, utilizando una escala de cuatro niveles (desde «muy fácil» hasta «extremadamente difícil» o desde «nada» hasta «muy importante», dependiendo del parámetro).

Al inicio del estudio y en la semana 8 (o antes, en caso de interrupción del tratamiento) los pacientes completaron el cuestionario de calidad de vida EuroQol, incluyendo cinco ítems que representan cinco dimensiones (movilidad, autonomía, actividad, dolor-molestia y ansiedad-depresión) y cada uno de ellos evaluado mediante una escala de tres niveles. También se asoció una escala visual analógica (EVA) al cuestionario completado por los pacientes.

Criterios de valoración

La variable principal del estudio fue la reducción relativa del área de la úlcera (RAU relativa), calculada como $[\text{área}_{\text{última}} - \text{área}_{t_0}] / \text{área}_{t_0} \times 100$ y expresada como porcentaje (%). $\text{Área}_{\text{última}}$ era el último valor disponible del trazado de la úlcera. Todos los trazados en acetato fueron enmascarados y evaluados a nivel central por dos médicos que no participaban como investigadores del estudio, utilizando un programa informático (DeskTop Ruler™). El área y el perímetro de la úlcera se

registraron como la media de ambas medidas. Ninguna de estas valoraciones se desvió más del 5 %. Además, el 10 % de los trazados fueron seleccionados aleatoriamente para hacer una evaluación controlada mediante el programa Scion Image™.

Las variables secundarias fueron la RAU absoluta ($\text{área}_{\text{última}} - \text{área}_{t_0}$, expresada en centímetros cuadrados) y la progresión del borde de la úlcera de acuerdo con la fórmula de Gilman. La progresión del borde de la úlcera se calcula como $2 \times (\text{área}_{\text{última}} - \text{área}_{t_0}) / (P_{t_0} + P_{\text{último}})$, donde P representa el perímetro de la lesión. Cabe esperar que la fórmula refleje la evolución del área de la úlcera, con independencia del valor basal de la superficie.

Otras variables de eficacia fueron la velocidad de curación de la úlcera $[(\text{área}_{\text{última}} - \text{área}_{t_0}) / (t_{\text{último}} - t_0)]$, expresada en milímetros cuadrados por día de tratamiento, el porcentaje de úlceras con una RAU relativa $\geq 40\%$ (RAU40%) y $\geq 60\%$ (RAU60%) según el último trazado disponible, y el tiempo medio hasta que se alcanzase el objetivo de RAU $\geq 40\%$.

Otras variables fueron la tolerancia local (aparición de acontecimientos adversos locales, documentada por el médico de la investigación) y el grado de aceptación de los apósitos evaluados (según el personal de enfermería) en cada cambio de apósito y durante el seguimiento de 8 semanas.

Consideraciones éticas

Este estudio se realizó conforme a las recomendaciones europeas de Buena Práctica Clínica, los principios de la Declaración de Helsinki (1975) y la normativa francesa vigente. El protocolo y la documentación del estudio se enviaron al Comité de Protection des Personnes (comité ético francés) de París VIII (Hospital Universitario Ambroise Paré), que dio su aprobación el 21 de enero de 2009. El estudio fue también aprobado por las autoridades sanitarias francesas (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [AFSSAPS]) el 13 de enero de 2009 (número de registro AFSSAPS: 2008-A1573-52).

Al inicio del estudio, antes de la inclusión, todos los pacientes recibieron información completa sobre los objetivos del estudio y los posibles daños y beneficios, tanto verbalmente como por escrito, tras lo cual otorgaron su consentimiento por escrito para participar en el ensayo clínico.

Métodos estadísticos

El tamaño muestral se calculó para documentar la superioridad del apósito TLC-NOSF en comparación con el apósito de control TLC tras 8 semanas de seguimiento.

Debía demostrarse una diferencia del 15 % entre los dos grupos respecto a la RAU relativa, con una desviación estándar (DE) del parámetro de un máximo del 34 %, basada en el ensayo clínico previo, con una potencia del 80 %. El riesgo alfa (bilateral) se fijó en el 5 %. Para ello se necesitaban 82 pacientes por grupo, aunque se decidió incluir un mínimo de 180 pacientes para cubrir los abandonos.

Los análisis se realizaron con el programa informático SPSS 18.0 sobre una base de datos desenmascarada (los apósitos asignados se identificaron como A o B y la apertura del enmascaramiento se realizó después de que se hubiese redactado el informe estadístico final).

La comparabilidad basal de los dos grupos se verificó utilizando pruebas adaptadas (prueba *t* de Student, prueba de Mann-Whitney no paramétrica y prueba de chi cuadrado), dependiendo de la distribución y la naturaleza de las variables.

Conociendo la gran desviación respecto a la normalidad en las distribuciones de la variable de regresión de la úlcera y las dificultades para normalizar dichas distribuciones, la comparación de los efectos del apósito asignado sobre las variables de eficacia principal y secundarias se hizo utilizando solo pruebas de Mann-Whitney no paramétricas.

Para las demás variables se utilizaron pruebas de chi cuadrado y se calcularon los cocientes de probabilidad (CP) con intervalos de confianza (IC) del 95 %. El tiempo hasta que se alcanzó la RAU40% relativa se evaluó mediante un enfoque de Kaplan-Meier seguido de una prueba de rangos logarítmicos. Además, para la RAU40% se utilizó una regresión logística binaria, incluyendo en el modelo el área de la úlcera basal, la duración de la lesión y si la úlcera era recurrente. Se describieron los análisis de tolerancia local y se hicieron comparaciones del porcentaje de pacientes que presentaron al menos un acontecimiento adverso utilizando la prueba de chi cuadrado.

Todos los análisis se realizaron en la población del análisis por «intención de tratar» (ITT), definida como todos los pacientes aleatorizados que recibieron el apósito asignado al menos una vez.

Todas las pruebas eran bilaterales y se consideró que un valor *p* < 0,05 era indicativo de significación estadística.

Se hicieron evaluaciones de subgrupo *a posteriori* para apreciar la magnitud de las diferencias de tratamiento de acuerdo con el área basal de la úlcera (punto de corte: 10 cm²), la recurrencia de la úlcera, la duración de la úlcera (punto de corte: 1 año), y la

naturaleza del sistema compresivo utilizado durante el periodo del estudio (terapia compresiva de una o varias capas).

Las variables de escala se presentan según su media ± DE, su mediana y el intervalo. La mediana de las diferencias se ofrece junto a los IC 95 %, de acuerdo con el método propuesto por Bonett y Price¹⁹.

Las variables ordinales y nominales se presentan según el número de pacientes afectados y el porcentaje.

Al final del ensayo clínico se analizaron las fotografías realizadas durante el mismo, mediante una revisión con enmascaramiento. Las fotografías fueron revisadas, con independencia del promotor, por dos médicos con experiencia que no habían participado en el estudio como investigadores y que mantuvieron el enmascaramiento en relación con el tipo de apósito. Cada médico valoró su impresión global por separado, en una escala de siete puntos (1: «muy mejorado o curado» a 7: «muy agravado»), sin conocer los resultados de la revisión del otro médico. Si los resultados de una fotografía se diferenciaban en más de un punto, los médicos valoraban sus decisiones durante una reunión de conciliación para alcanzar una opinión consensuada.

RESULTADOS

De marzo de 2009 a julio de 2010, 45 investigadores hospitalarios (dermatólogos, internistas o especialistas en medicina vascular) incluyeron a 187 pacientes y los asignaron de forma aleatoria al grupo del apósito en estudio (TLC-NOSF, *n* = 93) o al apósito de control (TLC, *n* = 94).

La duración media de la participación de cada paciente en el estudio fue de 54,1 ± 9,2 días en el grupo TLC-NOSF y de 53,2 ± 11,4 días en el grupo TLC. Como se indica en el perfil del estudio de la Figura 1, 78 de los 93 pacientes del grupo del

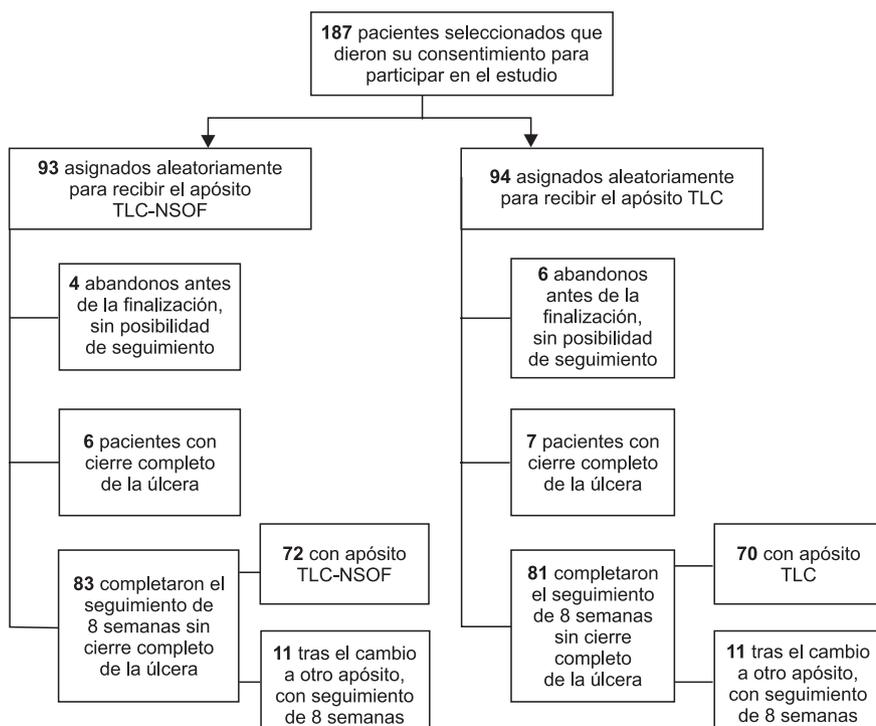


Figura 1. Perfil del análisis por intención de tratar del ensayo clínico. TLC-NOSF: tecnología lípido-coloides impregnada con factor nano-oligosacárido.

apósito en estudio (83,8 %) y 77 de los 94 pacientes del grupo de control (81,9 %) fueron tratados hasta la semana 8 o hasta la curación. A 11 de los 93 pacientes con el apósito en estudio (11,8 %) y a 11 de los 94 pacientes de control (11,7 %) se les hizo un seguimiento hasta la semana 8 tras haber cambiado a otro apósito durante el estudio, fundamentalmente debido a la aparición de acontecimientos adversos locales. Así pues, al 94,6 % de la población total evaluada en el estudio se le hizo un seguimiento hasta la semana 8 o la curación (lo que ocurriese antes) y la tasa total de pacientes que abandonaron el estudio sin posibilidad de seguimiento fue del 5,4 % (incluidas dos muertes, una en cada grupo, y tres retiradas del consentimiento, una en el grupo en estudio y dos en el grupo de control).

Todos los datos demográficos y las características de las úlceras al inicio del estudio estuvieron bien equilibrados entre los dos grupos (Tablas 1 y 2), sin diferencias significativas entre sus valores de medias o medianas.

Los pacientes incluidos eran principalmente pacientes ambulatorios (152 de los 187; 81,3 %). Predominaba el sexo femenino (65,2 % de la población total) y la media de la edad de la población global era $73,5 \pm 12,6$ años, con un índice de masa corporal (IMC) medio de $30,3 \pm 7,9$ kg/m² (IMC ≥ 30 kg/m² en el 42,8 % de la población incluida). Treinta de los 187 pacientes

(16,0 %) eran diabéticos (27 con diabetes tipo II). La mayoría (136 de los 187; 72,7 %) tenía antecedentes previos de UVP y el ITB medio era $1,04 \pm 0,13$ mm Hg (intervalo: 0,8-1,50).

Quince pacientes (8,0 %) no habían sido tratados con un sistema de terapia compresiva antes del inicio de este estudio, pero en el momento de la aleatorización todos recibían terapia compresiva; los dos grupos presentaban una distribución similar de sistemas compresivos de una o varias capas.

En total, 103 úlceras de pierna (55,4 %) llevaban presentes 1 año o más (mediana: 12,0 meses; intervalo: 3-36 meses) y 100 lesiones (53,5 %) se documentaron como úlceras recurrentes. Todas las úlceras fueron apropiadamente desbridadas en el momento de la inclusión (el tejido de granulación cubría un promedio del $72,1 \pm 17,4$ % del área de la lesión) y 38 úlceras (20,3 %) presentaban lesiones eccematosas en los bordes.

El área media de las úlceras fue $16,8 \pm 15,7$ cm² (mediana: 11,2 cm²; intervalo: 2,3-86,9 cm²; el área de la úlcera fue >10 cm² en 102 de 187 úlceras; 54,5 %), sin diferencias entre los dos grupos.

Variables de eficacia

El cumplimiento de los pacientes con la terapia compresiva recomendada en el momento de la inclusión fue muy bueno, de modo que el 98,9 % de los pacientes atendidos la semana 2, el 96,6 % de los atendidos la semana 4 y el 96,4 % de los atendidos la semana 6 seguían utilizando la compresión. Entre estas visitas, la terapia compresiva fue supervisada por el personal de enfermería durante todos los procedimientos locales documentados.

Tabla 1. Distribución al inicio del estudio de las características de los pacientes según los grupos de tratamiento ($n = 187$)

	TLC-NOSF $n = 93$	TLC $n = 94$
Mujeres ($n, \%$)	62 (66,7 %)	60 (63,8 %)
Edad (años) (media \pm DE)	$72,6 \pm 13,0$	$74,4 \pm 12,1$
IMC (kg/m ²) (media \pm DE)	$30,5 \pm 8,7$	$30,1 \pm 6,9$
IMC > 30 kg/m ² ($n, \%$)	40 (43,0 %)	40 (42,6 %)
Diabetes ($n, \%$)	13 (14,0 %)	17 (18,1 %)
Tabaquismo ($n, \%$)	10 (10,8 %)	14 (14,9 %)
Antecedentes de trombosis venosa profunda ($n, \%$)	40 (43,0 %)	32 (34,0 %)
Antecedentes de cirugía venosa ($n, \%$)	32 (34,4 %)	37 (39,4 %)
Antecedentes de UVP ($n, \%$)	67 (72,0 %)	69 (73,4 %)
ITB (media \pm DE) Mediana [intervalo]	$1,05 \pm 0,14$ 1,00 [0,8; 1,5]	$1,03 \pm 0,12$ 1,00 [0,8; 1,3]
Situación del paciente ($n, \%$)		
• Ambulatorio	75 (80,6 %)	77 (81,9 %)
• Hospitalizado	18 (19,4 %)	17 (18,1 %)
Movilidad del tobillo ($n, \%$)		
• Totalmente móvil	65 (69,9 %)	56 (59,6 %)
• Movilidad limitada	25 (26,9 %)	35 (37,2 %)
• Inmóvil	3 (3,2 %)	3 (3,2 %)
Autonomía del paciente ($n, \%$)		
• Puede caminar fácilmente	53 (57,0 %)	45 (47,9 %)
• Puede caminar con dificultad	39 (41,9 %)	48 (51,1 %)
• Confinado en cama	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)

ITB: índice de presión tobillo brazo; IMC: índice de masa corporal; TLC-NOSF: tecnología lípido-coloide impregnada con factor nano-oligosacárido; UVP: úlceras venosas de pierna.

Tabla 2. Distribución al inicio del estudio de las características de las UVP para los grupos de tratamiento ($n = 187$)

	TLC-NOSF $n = 93$	TLC $n = 94$
Duración de la UVP (meses) Mediana [intervalo]	$15,6 \pm 9,1$ 12 [3; 35]	$15,1 \pm 8,7$ 12 [6; 36]
Duración >1 año ($n, \%$)	54 (58,1 %)	49 (52,7 %)
Úlcera recurrente ($n, \%$)	51 (54,8 %)	49 (52,1 %)
Piel perilesional sana ($n, \%$)	35 (37,6 %)	43 (45,7 %)
Piel perilesional eritematosa ($n, \%$)	34 (36,6 %)	37 (39,4 %)
Eccema perilesional ($n, \%$)	23 (24,7 %)	15 (16,0 %)
Aspecto del lecho de la úlcera*		
% granulación Mediana [intervalo]	$71,4 \pm 17,9$ 70 [30; 100]	$72,8 \pm 17,0$ 72 [30; 100]
% esfacelos Mediana [intervalo]	$28,6 \pm 17,9$ 30 [0; 70]	$27,0 \pm 16,8$ 27,5 [0; 70]
Tamaño de la úlcera		
Área de la úlcera (cm ²) Mediana [intervalo]	$17,0 \pm 15,6$ 12,9 [2,3; 86,9]	$16,6 \pm 15,8$ 10,5 [2,7; 85,3]
Perímetro de la úlcera (cm) Mediana [intervalo]	$19,3 \pm 9,4$ 17,2 [6,5; 54,2]	$19,8 \pm 10,9$ 16,7 [7,7; 70,4]
Área >10 cm ² ($n, \%$)	54 (58,1 %)	48 (51,1 %)

*Porcentaje de área de la úlcera cubierta por tejido de granulación o tejido esfacelado (escala colorimétrica).

TLC-NOSF: tecnología lípido-coloide impregnada con factor nano-oligosacárido; UVP: úlceras venosas de pierna.

Respecto a la variable principal, la mediana de la RAU relativa (Tabla 3) disminuyó un -58,3 % en el grupo en estudio y un -31,6 % en el grupo de control (diferencia: -26,7 %; IC 95 % para la mediana de la diferencia: -38,3 a -15,1 %; $p = 0,002$), como se muestra en la Figura 2. Las distribuciones acumuladas de la RAU relativa se representan en la Figura 3, donde se observa un cambio a la izquierda de la distribución del grupo en estudio, en comparación con el grupo de control.

En la Figura 4 se presentan los perfiles de las diferencias de RAU relativa entre los grupos a lo largo del periodo de 8 semanas, utilizando el procedimiento de la última observación arrastrada para compensar los datos no disponibles; se observó un efecto superior del apósito en estudio después de solo 2 semanas, con un aumento constante del efecto posteriormente.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del apósito en estudio en relación con la RAU absoluta (-6,1 cm² en el grupo en estudio y -3,2 cm² en el grupo de control) y la velocidad de curación (-10,81 mm²/día en el grupo en estudio y -5,15 mm²/día en el grupo de control) (Tabla 3).

Además, considerando la fórmula de Gilman (progresión del borde de la úlcera), que permite calcular el área de la lesión con independencia del área basal, se puede confirmar la superioridad del apósito en estudio ($p = 0,001$).

Se registró una RAU mayor del 40 % respecto al valor basal (RAU >40 %) en el 65,6 % de los pacientes que recibieron el apósito en estudio, en comparación con el 39,4 % de los pacientes del grupo de control (CP: 2,9; IC 95 %: 1,6-5,3; $p = 0,0003$; Tabla 3) y la mediana del tiempo hasta la RAU >40 % fue de 43 días (IC 95 %: 37,2-48,8 días) en el grupo en estudio y de 63 días (IC 95 %: 57,8-68,1 días) en el grupo de control, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,002$; prueba de rangos logarítmicos).

Cuando se utilizó un criterio más estricto (RAU relativa ≥ 60 %), el CP fue 2,2 (IC 95 %: 1,2-4,0; $p = 0,013$). La Figura 5 muestra los porcentajes de pacientes con RAU ≥ 40 % y RAU ≥ 60 % en el grupo TLC-NOSF (A) y el grupo TLC (B)

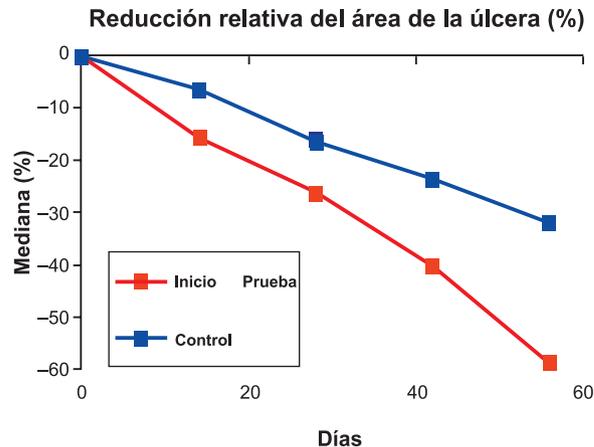


Figura 2. Reducción relativa del área de la úlcera (RAU relativa), calculada como $[\text{área}_{\text{última}} - \text{área}_{\text{t0}}] / \text{área}_{\text{t0}} \times 100$ (área_{t0} es el valor del trazado basal de la úlcera y área_{última} es el valor del último trazado disponible de la úlcera) y expresada como porcentaje sobre el seguimiento de 8 semanas en pacientes aleatorizados al apósito TLC-NOSF (estudio) ($n = 93$) y al apósito TLC (control) ($n = 94$), en una base ITT. Los valores indican la mediana. ITT: intención de tratar; TLC-NOSF: tecnología lípido-coloide impregnada con factor nano-oligosacárido.

en cada evaluación realizada por el investigador (semanas 2, 4, 6 y 8; Tabla 4).

En la semana 8, el número de úlceras curadas (con 100 % de reepitelización y sin más necesidad de apósitos) fue de seis en el grupo en estudio y de siete en el grupo de control.

Se realizaron análisis complementarios para documentar la RAU relativa al considerar parámetros de mal pronóstico de curación, como la recurrencia de la úlcera de la pierna, una duración de la úlcera superior a 1 año o un área inicial mayor de 10 cm² (Tabla 5). Cualquiera que sea el subgrupo considerado, la superioridad del apósito TLC-NOSF se documenta por

Tabla 3. Variables de eficacia en pacientes aleatorizados al apósito TLC-NOSF ($n = 93$) y al apósito TLC ($n = 94$), en una base ITT

		TLC-NOSF $n = 93$	TLC $n = 94$	p^*
Última valoración del área (cm ²)	Media \pm DE	10,1 \pm 15,4	14,0 \pm 17,6	
	Mediana (intervalo)	5,0 [0,0; 101,1]	6,1 [0,0; 87,4]	
Última valoración del perímetro (cm)	Media \pm DE	14,4 \pm 10,3	17,9 \pm 13,8	
	Mediana (intervalo)	11,8 [0,0; 53,1]	13,2 [0,0; 75,8]	
RAU relativa (%)	Media \pm DE	-45,2 \pm 47,9	-21,4 \pm 81,0	0,002
	Mediana (intervalo)	-58,3 [-100,0; 173,0]	-31,6 [-100,0; 571,0]	
RAU absoluta (cm ²)	Media \pm DE	-6,9 \pm 11,4	-2,5 \pm 11,9	0,003
	Mediana (intervalo)	-6,1 [-55,5; 31,7]	-3,2 [-33,1; 74,4]	
Progresión del borde de la úlcera (mm) (Gilman)	Media \pm DE	-1,15 \pm 1,20	-0,56 \pm 1,19	0,001
	Mediana (intervalo)	-1,15 [-3,96; 2,20]	-0,56 [-3,43; 6,97]	
Tasa de curación (mm ² /día)	Media \pm DE	-13,32 \pm 24,56	-4,54 \pm 23,20	0,005
	Mediana (intervalo)	-10,83 [-158,32; 57,59]	-5,15 [-60,19; 132,87]	

*Prueba de Mann-Whitney.

ITT: intención de tratar; DE: desviación estándar; TLC-NOSF: tecnología lípido-coloide impregnada con factor nano-oligosacárido; RAU: reducción del área de la úlcera.

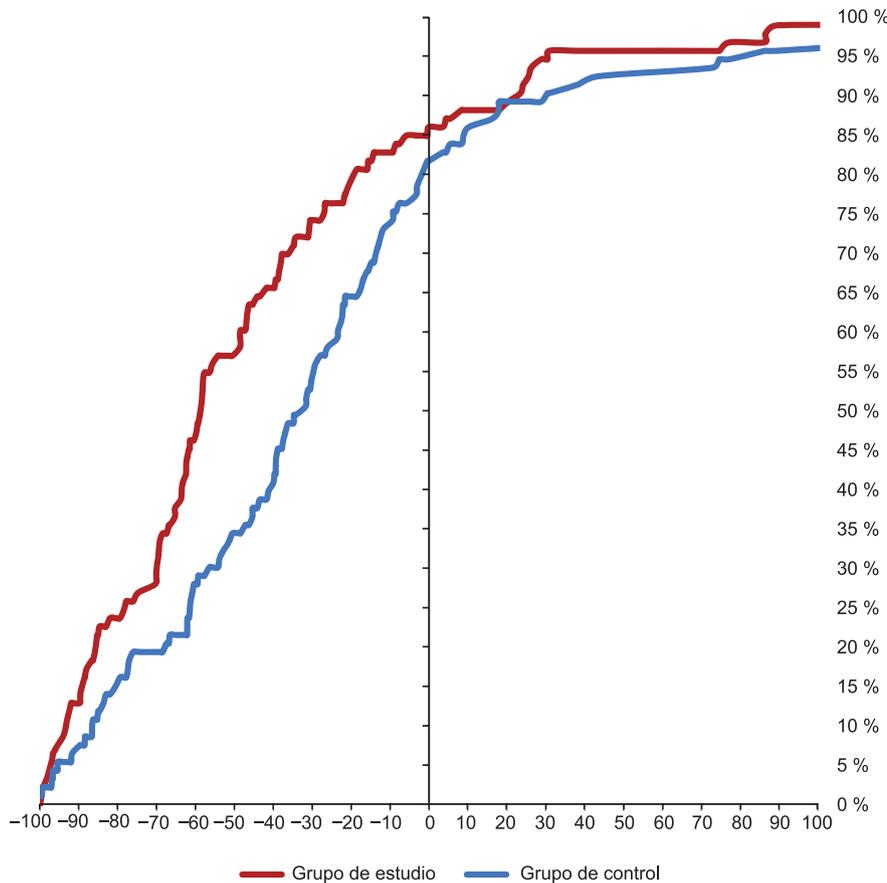


Figura 3. Distribución acumulada de las distribuciones relativas del área de la úlcera. Las barras horizontales representan valores de mediana: -58,3 % para el apósito TLC-NOSF (curva roja) y -31,6 % para el apósito TLC (curva azul). TLC-NOSF: tecnología lípido-coloide impregnada con factor nano-oligosacárido.

un efecto muy homogéneo, más marcado cuando las úlceras son de mal pronóstico.

Por último, utilizando un método binario de regresión logística que incluía en el modelo el área basal de la úlcera (punto de corte: 10 cm²), la recurrencia de la úlcera (sí/no) y su duración (<1, 1-2 y >2 años), el CP de la RAU >40 % fue de 3,3 (IC 95 %: 1,8-6,1; *p* < 0,001) a favor del apósito en estudio. En este modelo solo fue significativa el área basal (CP para el

área <10 cm² frente al área ≥10 cm²: 2,1; IC 95 %: 1,1-4,0; *p* = 0,020).

Al final del ensayo clínico, la revisión en modo ciego basada en las fotografías consideradas válidas por los dos médicos independientes incluyó a 86 pacientes del grupo en evaluación y a 82 pacientes del grupo de control; el 81,4 % (70/86) de las úlceras se consideraron mejoradas en el grupo en estudio, frente al 65,9 % (54/82) en el grupo de control, lo que supone

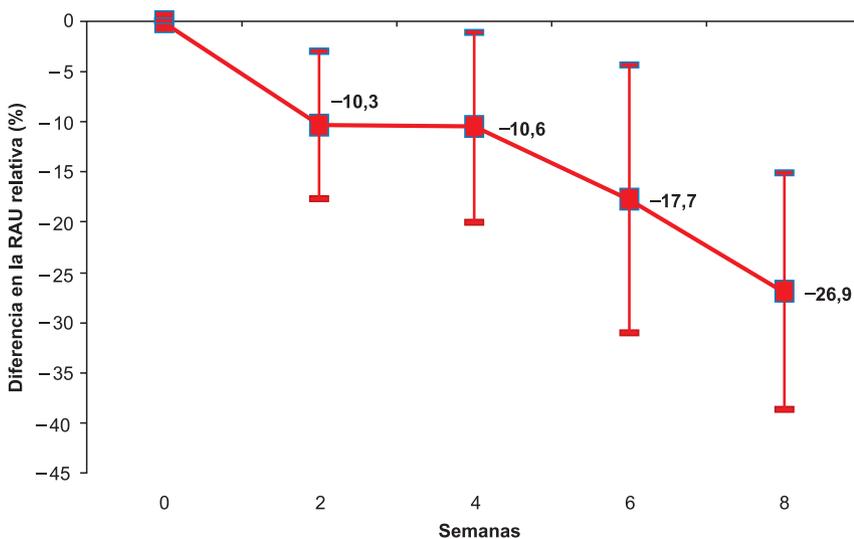


Figura 4. Diferencias en las medianas de la reducción relativa del área de la úlcera (RAU relativa) —apósito TLC-NOSF y apósito TLC— a lo largo de 8 semanas (mediana de las diferencias; las barras representan el IC 95 % de la diferencia de medianas). IC: intervalo de confianza; TLC-NOSF: tecnología lípido-coloide impregnada con factor nano-oligosacárido.

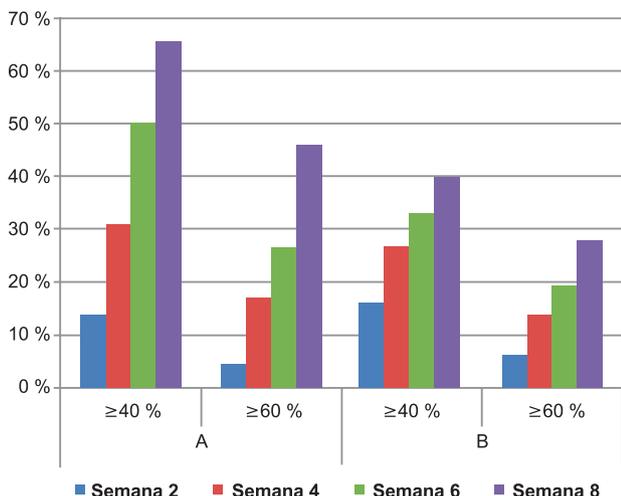


Figura 5. Porcentajes de pacientes con reducción del área de la úlcera (RAU) ≥40 % y RAU ≥60 % en los grupos TLC-NOSF (A) y TLC (B) en cada evaluación (semanas 2, 4, 6 y 8). TLC-NOSF: tecnología lípido-coloides impregnada con factor nano-oligosacárido.

una diferencia significativa ($p = 0,022$). Así pues, la revisión con enmascaramiento corrobora completamente las evaluaciones realizadas por los investigadores a lo largo del ensayo clínico.

Grado de aceptación del apósito, acontecimientos adversos y tolerancia local

A lo largo del periodo de estudio, el personal de enfermería participante registró un total de 3547 procedimientos locales (1804 en el grupo en estudio y 1743 en el grupo de control). En ambos grupos, los apósitos se cambiaron una media de 6 ± 3 veces cada 2 semanas.

La aplicación del apósito se consideró fácil o muy fácil en el 98,4 % de los casos, independientemente del grupo, y la retirada de los apósitos se consideró fácil o muy fácil en el 97,1 % de los casos del grupo en estudio y en el 98,0 % de los casos del grupo de control. La retirada de los apósitos se consideró totalmente indolora en el 84,7 % y el 86,8 % de los casos documentados en los grupos en estudio y de control, respectivamente, y

Tabla 4. Porcentaje de úlceras con una reducción relativa del área de la úlcera ≥40 % (RAU ≥40 %) y ≥60 % (RAU ≥60 %) en el último trazado disponible, en una base ITT

	RAU relativa ≥40 %	RAU relativa ≥60 %
TLC-NOSF (n, %)	61/93 (65,6 %)	42/93 (45,2 %)
TLC (n, %)	37/94 (39,4 %)	26/94 (27,7 %)
Cociente de probabilidad (IC 95%)	2,9 [1,6; 5,3]	2,2 [1,2; 4,0]
<i>p</i>	0,0003	0,013

IC: intervalo de confianza; ITT: intención de tratar; TLC-NOSF: tecnología lípido-coloides impregnada con factor nano-oligosacárido.

Tabla 5. Reducción relativa del área de la úlcera (RAU relativa). Análisis de subgrupos. Calculado en relación con el vendaje compresivo (vendaje en una capa o múltiples capas), la duración de la ulceración (≤ 1 año o > 1 año), la recurrencia y el área basal de la úlcera (≤ 10 o > 10 cm²). Expresado como porcentaje durante el periodo de 8 semanas de seguimiento en pacientes aleatorizados al tratamiento con el apósito TLC-NOSF (estudio; $n = 93$) y el apósito TLC (control; $n = 94$), en una base ITT

	TLC-NOSF			TLC			IC 95 % de la mediana de la diferencia
	n	Media ± DE	Mediana	n	Media ± DE	Mediana	
Vendaje compresivo*	57	-40,4 ± 54,9	-58,3	61	-16 ± 91,8	-31,7	[-42,3; -11,0]
Duración de la úlcera	Varias capas	-51,8 ± 33,3	-58,2	26	-27,5 ± 58,7	-32,7	[-51,9; 0,9]
	≤1 año	-55,9 ± 37,5	-63,3	44	-34,2 ± 49,8	-38,1	[-49,5; -1,0]
Úlcera recurrente	>1 año	-37,4 ± 53,1	-55,2	50	-10 ± 100,0	-23,1	[-48,7; -15,4]
	Sí	-40,8 ± 54,6	-58,2	49	-16,9 ± 61,2	-26,1	[-49,8; -14,5]
Área basal de la úlcera	No	-50,5 ± 38,1	-61,8	45	-26,2 ± 98,7	-39,3	[-40,5; -4,6]
	≤10 cm ²	-48,7 ± 54,0	-61,7	46	-38,1 ± 50,7	-40,6	[-39,8; -2,3]
>10 cm ²	-42,6 ± 43,3	-55,2	48	-5,3 ± 100,0	-19,2	[-54,5; -17,3]	

*Pacientes con cumplimiento total de la terapia compresiva recomendada (84 en el grupo de estudio y 87 en el grupo de control).

IC: intervalo de confianza; ITT: intención de tratar; DE: desviación estándar; TLC-NOSF: tecnología lípido-coloides impregnada con factor nano-oligosacárido.

se consideró que existía maceración perilesional en el 15,3 % de los casos del grupo TLC-NOSF y en el 16,9 % de los casos del grupo TLC. Por lo tanto, no se detectó diferencia entre los grupos en relación con ninguno de los parámetros de aceptación considerados y documentados por el personal de enfermería durante el ensayo clínico.

Se registró al menos un acontecimiento adverso local (nuevo o ya presente al inicio del estudio) en 29 pacientes asignados al apósito en estudio (31,2 %; IC 95 %: 22,0-41,6 %) y en 27 pacientes asignados al apósito de control (28,7 %; IC 95 %: 19,9-38,0 %).

En total se registraron 66 acontecimientos adversos locales (Tabla 6), sin diferencias evidentes en la prevalencia de los acontecimientos entre los dos grupos. El eccema perilesional fue el problema registrado con mayor frecuencia (23 de 187 pacientes; 12,3 %), pero ya estaba presente en el momento de la aleatorización de los pacientes. De los 66 acontecimientos adversos locales documentados, 23 fueron considerados por los investigadores como probablemente relacionados con el apósito (10 en el grupo en estudio y 13 en el grupo de control).

En 11 pacientes del grupo en estudio y en 12 pacientes del grupo de control, fueron los acontecimientos adversos locales el motivo que justificó la interrupción del uso del apósito antes de la semana 8.

El cuestionario de calidad de vida al inicio del estudio fue similar en ambos grupos, considerando cada una de las puntuaciones de sus cinco dimensiones. Al final del ensayo clínico se observó una diferencia significativa entre los dos grupos (a favor del grupo en estudio) para dos de los cinco ítems: las puntuaciones de dolor-molestia ($1,53 \pm 0,53$ frente a $1,74 \pm 0,65$; $p = 0,022$) y de ansiedad-depresión ($1,35 \pm 0,53$ frente a $1,54 \pm 0,60$; $p = 0,037$) fueron significativamente menores en el grupo TLC-NOSF. Al inicio del estudio, las dos puntuaciones EVA fueron muy similares ($65,8 \pm 17,7$ en el grupo en estudio

y $65,6 \pm 17,4$ en el grupo de control) y en ambos casos se observó mejoría al final del ensayo clínico, sin alcanzar un nivel significativo a favor del grupo en estudio ($72,1 \pm 17,5$ frente a $67,3 \pm 18,7$; $p = 0,072$).

DISCUSIÓN

Este ensayo clínico aleatorizado y doble ciego respalda claramente la mejoría significativa del proceso de curación de las UVP, independientemente de su pronóstico, al añadir NOSF a un apósito TLC neutro y en asociación con la terapia compresiva.

Por lo que sabemos, este ensayo clínico es el primero realizado con un diseño doble ciego para demostrar el posible beneficio de un apósito impregnado con NOSF, desarrollado para favorecer el proceso de curación de la úlcera, en comparación con el apósito neutro (sin NOSF). Este enfoque presenta la ventaja de desarrollarse en modo doble ciego, algo excepcional en los estudios sobre el cuidado de las úlceras que comparan dos apósitos, lo que hace que los resultados sean más relevantes.

El apósito TLC neutro ha sido ampliamente utilizado por los profesionales sanitarios durante una década y sus beneficios clínicos están bien documentados en ensayos clínicos realizados en diferentes indicaciones, incluidas las lesiones pediátricas^{20,21}. Además, los datos *in vitro* sugieren que TLC puede promover la proliferación de fibroblastos y la síntesis de los compuestos de la matriz extracelular, aunque aún no se han explicado totalmente las interacciones físicas con el entorno perilesional local^{22,23}.

En las úlceras con exudado crónico, el aumento de los niveles de MMP provoca la degradación de la matriz extracelular y la inactivación de factores de crecimiento. Esto mantiene la lesión en un estado inflamatorio sin control que retrasa o detiene la reparación tisular, la proliferación celular y la angiogénesis^{24,25}.

Tabla 6. Acontecimientos adversos locales (AAL), clasificados según el grupo de aleatorización

	Grupo					
	TLC-NOSF <i>n</i> = 93		TLC <i>n</i> = 94		Total <i>n</i> = 187	
	Número de AAL	% de pacientes	Número de AAL	% de pacientes	Número de AAL	% de pacientes
Dermatitis de contacto	1 (1)	1,08 %	2 (1)	2,13 %	3	1,60 %
Dolor	1 (0)	1,08 %	0 (0)	0,00 %	1	0,53 %
Eccema perilesional	14 (4)	15,05 %	9 (5)	9,57 %	23	12,30 %
Aumento del tamaño de la úlcera	7 (1)	7,53 %	4 (3)	4,26 %	11	5,88 %
Hipergranulación	3 (2)	3,23 %	2 (0)	2,13 %	5	2,67 %
Infección	7 (1)	7,53 %	6 (0)	6,38 %	13	6,95 %
Inflamación/irritación	1 (1)	1,08 %	2 (1)	2,13 %	3	1,60 %
Piel perilesional macerada	0 (0)	0,00 %	6 (2)	6,38 %	6	3,21 %
Aparición de tejido oscuro sobre el lecho de la úlcera	0 (0)	0,00 %	1 (1)	1,06 %	1	0,53 %
Total	34 (10)		32 (13)		66	

Dentro del paréntesis: número de acontecimientos considerados por los investigadores como probablemente/ciertamente relacionados con el apósito aplicado. TLC-NOSF: tecnología lípido-coloide impregnada con factor nano-oligosacárido.

Así pues, un apósito capaz de secuestrar el exceso de MMP del exudado crónico podría ayudar a producir un efecto antiinflamatorio y, por lo tanto, facilitaría la curación²⁶.

Si consideramos el estado clínico específico de la UVP, que está directamente asociado a la cantidad de MMP-9 presente en el fluido lesional, un estudio reciente sugiere que un nivel elevado de MMP-9 en el fluido de la úlcera crónica se correlaciona con un estado clínicamente peor de la lesión¹¹.

Estudios *in vitro* recientes^{14,15,27} han demostrado que el apósito TLC-NOSF evaluado en el presente ensayo clínico reduce la actividad gelatinasa (MMP-2 y MMP-9) y colagenasa (MMP-1 y MMP-8) en un equivalente dérmico (fibroblastos dérmicos humanos normales incorporados en una matriz de colágeno).

Así pues, para averiguar si el apósito TLC-NOSF, que interacciona con las MMP locales presentes en las úlceras crónicas de pierna, podría ser terapéuticamente más eficaz que el apósito TLC neutro, se realizó un ensayo clínico prospectivo, controlado, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, conforme a los requisitos de las normas BPC de la Conferencia Internacional sobre Armonización.

Además del origen venoso, confirmado por el Doppler realizado al inicio del estudio, el principal criterio de selección era la presencia de una UVP abierta con una duración de al menos 6 meses antes de la inclusión. Este criterio se seleccionó para favorecer la inclusión de las úlceras de pierna que podrían obtener un beneficio esperado con un apósito activo y no solo con la terapia compresiva, que sigue siendo la piedra angular del tratamiento de las UVP. Una duración prolongada de la úlcera, la recurrencia de la úlcera de la pierna y un tamaño de la úlcera de 10 cm² o más son factores conocidos de mal pronóstico de curación, a pesar de una terapia compresiva adecuada^{26,28,29}.

Para confirmar la relevancia clínica del efecto detectado con el apósito TLC-NOSF, en los dos grupos se administró el mejor tratamiento local disponible, que incluye la terapia compresiva. La terapia compresiva es el principal tratamiento para la UVP, pero suele ser mal tolerada por los pacientes^{7,30,31}. En nuestro estudio se dieron instrucciones a los pacientes y se les animó de forma regular a utilizar la terapia compresiva, así que el cumplimiento terapéutico fue muy elevado durante todo el ensayo clínico.

Los resultados generales documentan claramente una superioridad significativa y un efecto mantenido del apósito en estudio, en comparación con el control, en relación con la RAU relativa y absoluta a lo largo de las 8 semanas de tratamiento, así como con la velocidad de curación de las úlceras de pierna tratadas. Como el área basal de la úlcera podría influir en la valoración de la reducción con el tiempo, la fórmula propuesta por Gilman³² permite derivar un parámetro de curación de la lesión independientemente del área inicial; de nuevo, utilizando este parámetro se observó la superioridad del apósito en estudio. Además, la magnitud de este efecto siguió siendo evidente en todos los subgrupos estratificados en función del tipo de terapia compresiva (una o más capas), de la duración de la úlcera (más o menos de 1 año), del tamaño inicial de la úlcera (más o menos de 10 cm²) y de si era o no era recurrente. Se observó una diferencia muy significativa a favor del apósito

en estudio, con independencia del pronóstico de las úlceras de pierna tratadas.

La limitación de este ensayo clínico podría ser la duración del seguimiento, que era demasiado corta para detectar diferencias en la velocidad de cierre completo de la úlcera. Sin embargo, numerosas publicaciones han demostrado que el cambio inicial en el área de la lesión es altamente predictivo de la curación total de la úlcera de la pierna en un periodo de 20-24 semanas, y algunos autores consideran que una RAU40% en la semana 4 podría considerarse un marcador indirecto del cierre completo³³⁻³⁶. En este estudio, cuando se consideró como criterio de valoración una RAU del 40 % o el 60 %, se observó una superioridad importante y significativa del apósito TLC-NOSF, reduciéndose en 3 semanas el tiempo que se tardó en alcanzar este nivel de cambio en el área de la úlcera.

La superioridad de este nuevo apósito está respaldada por el análisis principal y por todos los análisis exploratorios adicionales, incluidos los de la revisión enmascarada de las fotografías.

La adición de NOSF al apósito TLC no interacciona con la tolerancia local general ni con el grado de aceptación de este apósito activo, ya que no se han registrado diferencias entre los grupos. Además, estos datos de aceptación y tolerancia se ajustan a los ya documentados en publicaciones médicas sobre ambos apósitos: TLC^{20,21,37-39} o TLC-NOSF¹⁶.

En este ensayo clínico se seleccionó el cuestionario Euro-Qol, como ya se ha dicho, para investigar el impacto de las UVP sobre la calidad de vida relacionada con la salud⁴⁰⁻⁴³, demostrándose una mejoría significativa en el grupo en estudio para dos de las cinco dimensiones: la de dolor-molestia y la de ansiedad-depresión.

Los resultados documentados en el presente ensayo clínico son acordes y refuerzan los obtenidos por Schmutz y cols.¹⁶, que compararon el apósito TLC-NOSF con una matriz de colágeno y celulosa regenerada oxidada (ORC) (Promogran[®]) para el tratamiento de las UVP. Este estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y de 12 semanas de duración, fue diseñado para documentar la no inferioridad del apósito evaluado en comparación con el apósito de control. Entre los pacientes que recibían tratamiento de sus UVP, 57 fueron asignados de forma aleatoria al apósito TLC-NOSF y 60 al apósito ORC. En la población ITT, las medianas de la RAU relativa fueron 54,4 % en el grupo en estudio y 12,9 % en el grupo de control, por lo que se concluyó que se había alcanzado la superioridad del apósito en estudio ($p = 0,0273$).

Así pues, nuestro ensayo clínico doble ciego es el primero que demuestra claramente que, en combinación con la terapia compresiva, la modulación del microentorno de la úlcera mediante un apósito es capaz de promover una trayectoria favorable de curación de la UVP, independientemente de cuál sea su pronóstico. Esto es algo nuevo, ya que la literatura científica indica que el tipo de apósito aplicado en la úlcera por debajo del vendaje compresivo no afecta a la curación de la úlcera⁹. En las publicaciones también se indica que no hay evidencia de que ninguno de los apósitos modernos sea mejor que otro o mejor que una gasa con salino o parafina, en términos de criterios generales de rendimiento¹⁰, incluso cuando se consideran

los factores de crecimiento, que aún no se han asociado a un beneficio clínico en el tratamiento de las UVP⁴.

En conclusión, la adición de un apósito TLC-NOSF al mejor tratamiento local para las UVP representa una nueva oportunidad de facilitar el proceso de curación de estas lesiones crónicas, que suelen permanecer sin curar durante meses o años, con un nivel elevado de recurrencia pese al uso de una terapia compresiva adecuada.

AGRADECIMIENTOS

Este ensayo clínico (CHALLENGE) ha sido financiado por el promotor, Laboratoires URGO (Chenôve, Francia), fabricante de los dos apósitos evaluados. El estudio fue diseñado por el autor a quien debe dirigirse la correspondencia, la Dra. S. Meaume, del Hospital Universitario Rothschild, y por el Dr. Serge Bohbot, Director Médico del promotor. De la gestión, análisis, interpretación y notificación de los datos se encargó Vertical Society (París), con independencia de cualquier empleado del promotor del estudio.

A. Sauvadet, Directora de Estudios Clínicos del promotor, fue responsable de la supervisión del estudio.

Este artículo fue redactado exclusivamente por los autores primero y último —Dras. Sylvie Meaume y Anne Domp martin— sin ninguna participación de los empleados del promotor, y todos los autores tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio.

Todos los autores participaron en la planificación y realización del ensayo clínico.

Damos las gracias a todos los pacientes por acceder a participar en este ensayo clínico.

Médicos (y personal de enfermería) y pacientes que contribuyeron al estudio (grupo de estudio Challenge): B Labeille, JL Perrot, AS Lesne-Padiou, M Santacreu, E Peyron, M Dupin, ML Dordain-Bigot, P Plantin, H Cartier, G Guillet, M Camus, L Machet, JL Schmutz, E Redon, P Bravard, P Schoenlaub, A Vermersh, C Brenuchon, F Delesalle, D Thuillier, C Hamel-Desnos, J Duquesnoy, H Maillard, Y Guiguen, P Léger, P Modiano, D Cannone-Courivaud, G Safa, S Blaise, T Le Guyadec, MA Pistorius, J Chevrant-Breton, J Jegou, JM Bonnet-Blanc, AC Ribemond-Goby, MC Deroo-Berger, L Meunier, M Dandurand, H Paradis, F Augey, C Allombert-Blaise, A Pillouert-Prost, G Mauduit, JM Bressieux, A Cadène, P Humbert, B Faivre y M Chapelon.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 401-21.
2. Graham ID, Harrison MB, Nelson EA, Lorimer K, Fisher A. Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv Skin Wound Care* 2003; 16: 305-16.
3. Abbade LP, Lastoria S. Venous ulcer: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Int J Dermatol* 2005; 44: 449-56.
4. Khan MN, Davies CG. Advances in the management of leg ulcers: the potential role of growth factors. *Int Wound J* 2006; 3: 113-20.
5. Herber OR, Schnepf W, Rieger MA. A systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 44.
6. Hareendran A, Doll H, Wild DJ, Moffatt CJ, Musgrove E, Wheatley C, Franks PJ. The venous leg ulcer quality of life (VLU-QoL) questionnaire: development and psychometric validation. *Wound Rep Reg* 2007; 15: 465-73.
7. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000265.
8. Jones KR. Why do chronic venous leg ulcers not heal? *J Nurs Care Qual* 2009; 24: 116-24; quiz 125-6.
9. Palfreyman S, Nelson EA, Michaels JA. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 244.
10. Chaby G, Senet P, Vaneau M, Martel P, Guillaume JC, Meaume S, Téot L, Debure C, Domp martin A, Bachelet H, Carsin H, Matz V, Richard JL, Rochet JM, Sales-Aussias N, Zagnoli A, Denis C, Guillot B, Chosidow O. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1297-304.
11. Rayment EA, Upton Z, Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158: 951-61.
12. Ladwig GP, Robson MC, Liu R, Kuhn MA, Muir DF, Schultz GS. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Rep Reg* 2002; 10: 26-37.
13. Liu Y, Min D, Bolton T, Nubé V, Twigg SM, Yue DK, McLennan SV. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32: 117-9. Epub 2008 Oct 3.
14. Coulomb B, Couty L, Fournier B, Laurensou C, Aillaud C, Lafont A, Gogly B. A NOSF (Nano-Oligosaccharide Factor) lipido-colloid dressing inhibits MMP in an in vitro dermal equivalent model. *Wound Rep Reg* 2008; 16: A66-82 (Meeting of the European Tissue Repair Society).
15. Couty L, Fournier B, Laurensou C, Bouschbacher M, Aillaud C, Gogly B, Coulomb B. A NOSF (Nano-Oligosaccharide Factor) lipido-colloid dressing stimulates MMPs/TIMPs complexes formation leading to MMPs inhibition in an in vitro dermal equivalent model. *Wound Rep Reg* 2009; 16: A54-87 (Meeting of the European Tissue Repair Society and WoundHealing Society).
16. Schmutz JL, Meaume S, Fays S, Ourabah Z, Guillot B, Thirion V, Collier M, Barrett S, Smith J, Bohbot S, Domp martin A. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial. *Int Wound J* 2008; 5: 172-82.
17. Cullen B, Smith R, McCulloch E, Silcock D, Morrison L. Mechanism of action of Promogran®, a protease modulating matrix, for the treatment of diabetic foot ulcers. *Wound Rep Reg* 2002; 10: 16-25.
18. Cullen B, Watt PW, Lundqvist C, Silcock D, Schmidt RJ, Bogan D, Light ND. The role of oxidized regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1544-56.
19. Bonett DG, Price RM. Statistical inference for a linear function of medians: confidence intervals, hypothesis testing, and sample size requirements. *Psychol Methods* 2002; 7: 370-83.
20. Meaume S, Ourabah Z, Cartier H, Granel-Brocard F, Combemale P, Bressieux JM, Bohbot S. Evaluation of a lipido-colloid wound dressing in the local management of leg ulcers. *J Wound Care* 2005; 14: 329-34.

21. Ma KK, Chan MF, Pang SMC. The effectiveness of using a lipidocolloid dressing for patients with traumatic digital wounds. *Clin Nurs Res* 2006; 15: 119-134.
22. Viennet C, Bride J, Gabiot AC, Humbert P. Comparison of different wound dressings on cultured human fibroblasts and collagen lattices. *J Wound Care* 2003; 12: 385-90.
23. Bernard FX, Barrault C, Juchaux F, Laurensou C, Apert L. Stimulation of the proliferation of human dermal fibroblasts in vitro by a lipidocolloid dressing. *J Wound Care* 2005; 14: 215-20.
24. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Waldmann K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1011-6. Epub 2002 May 25.
25. Toy LW. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *J Wound Care* 2005; 14: 20-2.
26. Hjerpe A, Saarinen JP, Venermo MA, Huhtala HS, Vaalasti A. Prolonged healing of venous leg ulcers: the role of venous reflux, ulcer characteristics and mobility. *J Wound Care* 2010; 19: 474; 476, 478 passim.
27. Coulomb B, Couty L, Fournier B, Laurensou C, Aillaud C, Gogly B, Lafont A. Evaluation de la matrice imprégnée de NOSF (nanooligosaccharide factor), dans un modèle de reconstruction dermique in vitro. *J Plaies Cicatris* 2008; 14: 54-7.
28. Chaby G, Viseux V, Ramelet AA, Ganry O, Billet A, Lok C. Refractory venous leg ulcers: a study of risk factors. *Dermatol Surg* 2006; 32: 512-9.
29. Margolis DJ, Allen-Taylor L, Hoffstad O, Berlin JA. The accuracy of venous leg ulcer prognostic models in a wound care system. *Wound Rep Reg* 2004; 12: 163-8.
30. Reich-Schupke S, Murmann F, Altmeyer P, Stücker M. Quality of life and patients' view of compression therapy. *Int Angiol* 2009; 28: 385-93.
31. Dereure O, Vin F, Lazareth I, Bohbot S. Compression and periulcer skin in outpatients' venous leg ulcers: results of a French survey. *J Wound Care* 2005; 14: 265-75.
32. Gilman T. Wound outcomes: the utility of surface measures. *Int J Low Extrem Wounds* 2004; 3: 125-32.
33. Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1420-5.
34. Cardinal M, Eisenbud DE, Phillips T, Harding K. Early healing rates and wound area measurements are reliable predictors of later complete wound closure. *Wound Rep Reg* 2008; 16: 19-22.
35. Margolis DJ, Gelfand JM, Hoffstad O, Berlin JA. Surrogate end points for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2003; 26: 1696-700.
36. Steed DL, Hill DP, Woodske ME, Payne WG, Robson MC. Wound-healing trajectories as outcome measures of venous stasis ulcer treatment. *Int Wound J* 2006; 3: 40-7.
37. Letouze A, Voinchet V, Hoecht B, Muentner KC, Vives F, Bohbot S. Using a new lipidocolloid dressing in paediatric wounds: results of French and German clinical studies. *J Wound Care* 2004; 13: 221-5.
38. Blanchet-Bardon C, Bohbot S. Using Urgotul dressing for the management of epidermolysis bullosa skin lesions. *J Wound Care* 2005; 14: 490-1, 494-6.
39. Burton F. An evaluation of non-adherent wound-contact layers for acute traumatic and surgical wounds. *J Wound Care* 2004; 13: 371-3.
40. Furtado K, Pina E, Moffatt CJ, Franks PJ. Leg ulceration in Portugal: quality of life. *Int Wound J* 2008; 5: 34-9.
41. Palfreyman S. Assessing the impact of venous ulceration on quality of life. *Nurs Times* 2008; 104: 34-7.
42. Jull A, Parag V, Walker N, Rodgers A. Responsiveness of generic and disease-specific health-related quality of life instruments to venous ulcer healing. *Wound Rep Reg* 2010; 18: 26-30.
43. González-Consuegra RV, Verdú J. Quality of life in people with venous leg ulcers: an integrative review. *J Adv Nurs* 2011; 67: 926-44.
44. Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, Bennett N, Gibson J, Burslem F, Murphy G, Schultz G. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Rep Reg* 1999; 7: 442-52.
45. Veves A, Sheehan P, Pham HT. A randomized controlled trial of Promogran[®] (a collagen/oxidized regenerated cellulose dressing) vs standard treatment in the management of diabetic foot ulcers. *Arch Surg* 2002; 137: 822-7.